UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - 31 - TOULOUSE
U. E. R. des Sciences Médicales

ANNÉE 1972 N° 4

PNEUMONIE INTERSTITIELLE DESQUAMATIVE

(à propos d'une observation)

THÉSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en janvier 1972

Par

Max GINESTA

Membres du Jury

MM. DELAUDE — *Président*
BOLLINELLI
FABRE — *Assesseurs*
LE TALLEC
ALBAREDE — *Suppléant*

Imprimerie LECHA - 1. Rue du May - TOULOUSE
1972

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - 31 - TOULOUSE
U. E. R. des Sciences Médicales

ANNÉE 1972 N° 4

PNEUMONIE INTERSTITIELLE DESQUAMATIVE

(à propos d'une observation)

THÉSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en janvier 1972

Par

Max GINESTA

Membres du Jury

MM. DELAUDE — *Président*
BOLLINELLI, FABRE, LE TALLEC — *Assesseurs*
ALBAREDE — *Suppléant*

Imprimerie LECHA - 1. Rue du May - TOULOUSE
1972

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE

Président de l'Université	M. LARENG
1er Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ
Secrétaire Général	M. PRINEAU J.-P.

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	MM. CALVET
Doyen honoraire	BRUSTIER
Doyen honoraire	LAZORTHES
Professeur honoraire	DELAS
Professeur honoraire	RISER
Professeur honoraire	BUGNARD
Professeur honoraire	VINCENT
Professeur honoraire	MOREL
Professeur honoraire	MM. VALLOIS
Professeur honoraire	TAPIE
Professeur honoraire	BOUISSET
Professeur honoraire	CALMETTES
Professeur honoraire	THOMAS
Professeur honoraire	LAGROT
Professeur honoraire	DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	FABRE P.
Professeur honoraire	JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	MM. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	RIEUNAU	Purpan
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires	LHEZ	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance	BARDIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	MONROZIES	Purpan
Anatomie	BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée	...	...
Anesthésie et Réanimation	LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	MM. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	MAROUES	Rangueil
Embryologie Générale	BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	...	...
Hygiène et Médecine Sociale	MONNIER	Purpan
Immunologie	DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	BOULARD	Purpan

UNIV. LEIDEN BIBL.

Pathologie Médicale		RIBAUT	Purpan
Physiologie		LAPORTE Yves	Rangueil
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale		LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique		DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique		BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie		PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX	Rangueil
Chirurgie Générale		GEDEON	Rangueil
Médecine Générale		RASCOL	Purpan
Physiologie		MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie		BESSOU	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES	Rangueil

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M.	FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	LARENG M.-B.	Purpan
Biochimie Médicale	MM.	VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie		ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale		SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie		PONS	Purpan
Electro-Radiologie		ROULLEAU	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale		ARLET	Rangueil
Pédiatrie		DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie		ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie		GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique		SUC	Rangueil
Pédiatrie		REGNIER	Purpan
Médecine Générale		RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	MM.	JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésiologie		VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme	DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM.	REGIS	Rangueil
Biophysique		GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie		BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale		ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale		COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique		PONTONNIER Georg.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang		BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BES	Rangueil
Médecine Interne		FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne		LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale		GREZES-RUEFF	Purpan
Médecine du Travail		PUJOL M.	Purpan
Néphrologie		CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie		LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique		UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie		LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale		ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		JOVER	Rangueil
Physiologie		GERAL J.-P.	Rangueil
Physiologie		PAGES B.	Purpan
Radiologie		COMBES P.	Purpan
Rhumatologie		FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique		DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		SALVADOR M.	Purpan
Urologie		PONTONNIER Franc.	Purpan

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale	MM.	GAUBERT	Purpan
Ophtalmologie		BEC	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM.	SOUQUET	Purpan
Pathologie Chirurgicale		DIEULAFE	Rangueil
Pathologie Expérimentale		GLEIZES	Purpan
Obstétrique		ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Psychiatrie	M.	LABOUCARIE	Purpan

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891)

Je dédie ce travail :

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection
et de mon immense reconnaissance.

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

Votre enseignement fut un guide précieux durant nos études.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre vive et respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BOLLINELLI

Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux.

Nous tenons à vous remercier de votre enseignement, et à vous exprimer notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en siégeant à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE

Professeur d'Anatomie-Pathologique,
Biologiste des Hôpitaux.

Votre présence au sein de ce jury témoigne de l'intérêt que vous portez à notre travail.

Soyez-en vivement remercié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LE TALLEC

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne,
Médecin des Hôpitaux.

Votre enseignement nous a fait découvrir et apprécier la Séméiologie pulmonaire.

Permettez-nous de vous remercier et de vous exprimer notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. ALBARÈDE

Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. FARDOU

En témoignage de notre gratitude pour l'aide active et bienveillante qu'il a su nous prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX

ET DE L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

DE TOULOUSE

PNEUMONIE INTERSTITIELLE DESQUAMATIVE

(A propos d'une observation)

PLAN

I. Introduction.

II. Observation du malade.

III. Revue de la littérature.

A) *Historique.*

B) *Contexte clinique.*

C) *Aspects radiologiques.*

D) *Examens complémentaires.*

E) *Diagnostic.*

1. Moyens du diagnostic.
2. Discussion diagnostique.

F) *Evolution et pronostic.*

G) *Anatomo-pathologie.*

H) *Etiopathogénie.*

IV. Conclusion.

V. Bibliographie.

I. INTRODUCTION

L'exploration radiologique pulmonaire a permis depuis fort longtemps de décrire un groupe de maladies caractérisées par l'existence d'opacités réticulo-nodulaires diffuses, avec une gêne dyspnéique plus ou moins intense, un syndrome gazométrique hypoxie hypocapnie, évocateur d'un trouble de la diffusion. Ces affections étaient désignées après les premières études anatomo-pathologiques sous le terme de fibrose interstitielle diffuse.

Les progrès de la Chirurgie Thoracique ont permis de multiplier les indications de la biopsie pulmonaire du vivant du malade. Grâce aux différentes confrontations anatomo-cliniques, le cadre imprécis des fibroses interstitielles diffuses a subi un démembrement.

On a pu ainsi individualiser des fibroses interstitielles primitives (type Hamman-Rich ou type Scadding...) et secondaires (hystiocytose, sclérodermie, polyarthrite chronique évolutive...). Il a été également possible de mettre en évidence des entités pathologiques nouvelles, distinctes des fibroses interstitielles diffuses, telles celles qui sont réunis actuellement sous la dénomination de maladies de la bordure alvéolaire : la microlithiase alvéolaire décrite en 1933 par Purh, la protéinose alvéolaire décrite en 1958 par Rosen, Castleman et Liebow, la pneumonie interstitielle desquamative décrite en 1965 par Liebow et ses collaborateurs. Cette dernière affection, selon Liebow et ses collaborateurs, serait essentiellement caractérisée par :

— *Au point de vue radiologique :* par un aspect nodulaire ou en verre pilé, particulièrement net au niveau

des bases pulmonaires.

— *Au point de vue gazométrique :* par une hypoxie-hypocapnie.

— *Sur le plan évolutif :* par une régression plus ou moins complète sous l'influence des corticoïdes (quelques cas cependant ont évolué vers l'aggravation progressive et la mort).

— *Sur le plan anatomo-pathologique :* par une prolifération massive des grandes cellules alvéolaires ou pneumocytes granuleux avec desquamation intra-alvéolaire en placards.

En réalité, le diagnostic de l'affection ne dépend que de l'étude anatomo-pathologique, c'est-à-dire de la réalisation d'une biopsie pulmonaire. Le malade dont l'observation dans la Clinique Pneumo-Phtisiologique du Professeur A. Delaude a permis la réalisation de notre thèse, a été vu pour la première fois le 3 avril 1970.

La biopsie pulmonaire chirurgicale (2-7-1970) a permis d'établir le diagnostic.

Malgré le faible recul dont nous disposons pour apprécier le potentiel évolutif de l'affection de notre malade, nous croyons opportun de rapporter un cas d'une maladie absolument exceptionnelle, si l'on en juge par la rareté des faits publiés (moins de 100 cas mondiaux).

II. OBSERVATION DU MALADE

Monsieur C... est âgé de 45 ans lorsqu'il est hospitalisé le 3 avril 1970 dans la Clinique Pneumo-Phtisiologique du Professeur A. Delaude. Il s'agit d'un sujet d'origine italienne vivant en France depuis 1964. Il ne présente aucun antécédent pathologique personnel ou familial. Il est marié, père de 4 enfants. Il est un fumeur habituel (10 cigarettes par jour). Il exerce la profession de boulanger.

Le motif de l'hospitalisation est le suivant : asthénie, amaigrissement, douleur thoracique droite légère, découverte radiographique d'opacités nodulaires des deux bases pulmonaires.

— *L'examen clinique*, sur le plan général, découvre une asthénie intense (depuis un mois), un amaigrissement important (22 kg en six ans; poids actuel: 66 kg). Il existe une apyrexie stable.

— *Par ailleurs, le malade accuse un point de côté thoracique* douloureux droit. Mais il ne souffre d'aucune gêne dyspnéique. Par contre, il se plaint d'une toux sèche très fréquente. L'examen physique pulmonaire est strictement normal. Les autres appareils ne montrent aucune anomalie, si ce n'est quelques adénopathies axillaires apparemment banales.

— *Sur le plan radiologique*, les clichés les plus démonstratifs sont les téléradiographies pulmonaires standards (incidence de face profil droit et gauche), où l'on note une accentuation diffuse des images de trames avec aspect réticulo-nodulaire diffus, maximum au niveau des deux bases pulmonaires, singulièrement le long des

axes hilo-postéro-basaux (les nodulations y sont confluentes, donnant des aspects pseudo-infiltratifs). Les tomographies, comme souvent en matière d'images d'apparence miliaire, ne permettent pratiquement pas de déceler les lésions.

— *Tous les examens* pratiqués lors de cette première hospitalisation n'apportent aucune orientation étiologique :

— Cuti-réaction à la tuberculine positive, recherche de BK négative à l'examen direct et après cultures.

— Hémogramme normal, VS : 16-41.

— Bilan hépatique complet, sans altération sauf au niveau d'un test de floculation (Hanger +++).

— Electrophorèse des protides : hyper-gammaglobulinémie (21 %), que l'immuno-électrophorèse permet d'étiqueter comme étant de type réactionnel.

— Etudes sérologiques virales négatives.

— Recherche de cellules néoplasiques dans les crachats négative.

— La spirographie (9-4-1970) est normale, les contrastes gazométriques sont très voisins de la normale : pH : 7,45, PaO_2 : 81 mmHg, SaO_2 : 95,5 %, $PaCO_2$: 38,5 mmHg, CO_2 total plasmatique : 61 volume %.

— Enquête allergologique habituelle et étude d'une sensibilisation au blé et aux produits de meunerie négative.

— Test au latex et réaction de Waller-Rose négatifs.

— Recherche de cellules de Hargraves et d'anticorps antinucléaires négative.

— La scintigraphie pulmonaire objective une hypo-

vascularisation modérée et diffuse dans les deux champs pulmonaires.

Une infection urinaire à colibacilles (200 000 colonies) a fait pratiquer une urographie qui s'est avérée normale.

Au total, le 30 avril, le malade sort du Service sans diagnostic, sans consignes thérapeutiques particulières (quelques désinfectants bronchiques et un antiseptique urinaire).

La possibilité d'un recours à la biopsie pulmonaire chirurgicale est évoquée. Mais cette décision est différée dans le but de suivre l'évolution spontanée pendant quelque temps.

Le malade est revu le 1^er^ juin 1970 à la consultation du Professeur DELAUDE et il est constaté que l'image radiologique pulmonaire persiste inchangée. Il est décidé une nouvelle hospitalisation pour permettre de poursuivre les investigations complémentaires.

A l'entrée, le 9 juin 1970, le malade a maigri d'un kilo depuis sa dernière hospitalisation; la toux sèche, fréquente, persiste toujours. L'examen somatique ne montre pas de particularités.

Les différents examens complémentaires n'apportent aucune orientation étiologique :

— L'hémogramme est normal; la VS à 18-45.

— A l'électrophorèse, l'hypergammaglobulinémie persiste à 22 %.

— La cuti-réaction à la tuberculine est positive, la recherche de BK est négative à l'examen direct et après culture.

— La bronchoscopie montre une muqueuse bronchique d'aspect inflammatoire diffus avec l'orifice lobaire supérieur droit œdématié. Il a néanmoins été pratiqué des biopsies étagées (étude histologique normale), ainsi qu'un prélèvement pour mycose qui n'a rien donné après ensemencement en milieu sélectif.

— Une nouvelle enquête allergologique n'a pas permis de conclure à la responsabilité d'un allergène particulier.

— Le tissu cellulo-ganglionnaire obtenu par biopsie préscalénique droite ne présentait aucune image spécifique; pas de formations sarcoïdosiques ni bacillaires; pas de surcharge en poussière, le tissu adipeux étant normal.

— La spirographie (22-6-1970), seule, semble s'être modifiée depuis la précédente hospitalisation. Elle objective un syndrome restrictif mineur pur avec une légère diminution de la capacité vitale et du VEMS par rapport au précédent tracé. (Le rapport de Tiffeneau est normal.)

Cette nouvelle série d'examens n'ayant apporté aucune orientation diagnostique, la biopsie pulmonaire s'avère indispensable pour aller plus avant dans l'enquête étiologique. Aucune contre-indication n'étant décelée et notamment l'exploration fonctionnelle respiratoire ne présentant qu'un trouble mineur, l'indication est posée et le 27 juin 1970 le malade est transféré en chirurgie thoracique (Service du Professeur Dambrin).

Dans ce Service, la majorité des examens pré-opératoires ayant été pratiqués précédemment, il ne sera fait qu'un bilan cinétique costo-diaphragmatique. On note à l'amplificateur de luminance que les coupoles diaphrag-

matiques se mobilisent parfaitement.

Le 2 juillet 1970, la biopsie pulmonaire est pratiquée par thoracotomie gauche.

Le compte rendu opératoire est le suivant :

« La plèvre est libre. Le poumon est granuleux dans sa totalité et mal aéré; les lésions sont cependant maximales au niveau du lobe inférieur dont on prélève l'extrémité antérieure, on prélève aussi l'extrémité supérieure de la lingula qui paraît moins pathologique. Il existe dans la scissure de volumineuses adénopathies d'allure inflammatoire dont on prélèvera la plus superficielle. »

L'examen anatomo-pathologique des prélèvements permet d'établir le diagnostic :

« Ces divers prélèvements montrent des aspects superposables. Tous montrent l'absence de signes de malignité, il n'existe aucun élément en faveur d'une bacillose ou d'une mycose.

Le parenchyme pulmonaire est le siège d'une réaction inflammatoire productive, caractérisée par une pneumonie interstitielle chronique (épaississement des septa interalvéolaires, infiltrats lymphoïdes affectant souvent une disposition folliculaire), associée à une multiplication des pneumocytes qui tapissent les alvéoles ou desquament dans leur lumière, formant des amas denses de cellules à cytoplasmes granuleux.

Cet aspect est très évocateur d'une *pneumonie interstitielle desquamative* ».

Après des suites opératoires sans histoire, le malade est à nouveau transféré à la Clinique Pneumo-Phtisiologique du Professeur DELAUDE, *le 27 juillet 1970*, où :

— La recherche réitérée de cellules alvéolaires caractéristiques dans l'expectoration s'avère constamment négative.

— Le bilan cinétique costo-diaphragmatique objective un comblement du sinus gauche qui ne gêne pas la mobilité de la coupole (séquelle probable de l'intervention).

— La spirographie objective toujours un syndrome restrictif mineur pur (5-8-1970) : capacité vitale : 3400. Tiffeneau : 79 %.

— Les constantes gazométriques après exercice musculaire sont perturbées dans le sens d'une alcalose gazeuse décompensée (5-8-1970) : pH : 7,48, $PaCO_2$: 34 mmHg, CO_2 total plasmatique : 57 vol. %, PaO_2 : 40 mmHg, SaO_2 : 79 %.

— Une gazométrie pratiquée quinze jours plus tard chez le sujet au repos donne des résultats similaires avec notamment : une $PaCO_2$: 41 mmHg, SaO_2 : 78,5 %, une $PaCO_2$: 41 mmHg.

— Le microcathétérisme cardiaque (5-8-1970) ne décèle pas d'hypertension pulmonaire au repos. Au cours de l'exercice, il n'y a pas de modifications de la pression enregistrée.

Un examen similaire pratiqué quinze jours plus tard donne les mêmes résultats.

— Les radiographies montrent toujours le même aspect.

— Il existe alors une légère polyglobulie rouge (G.R. : 5 200 000), l'hémogramme est par ailleurs normal.

— Le cariotype ne présente aucune anomalie, la recherche des chromatines sexuelles est négative.

— L'E.C.G. reste normal.

Le 4 septembre 1970, le traitement corticoïde est institué par l'utilisation de delta-cortisone (Solupred) à la dose initiale de 40 mg/jour.

Sous l'effet de cette thérapeutique, l'amaigrissement régressera spectaculairement (gain de poids de 3 kg en un mois). La toux, l'asthénie s'atténuent. Par contre, alors que la radiographie ne subit pas de modifications notables, les constantes fonctionnelles s'améliorent.

— La gazométrie, huit jours après le début du traitement aux corticoïdes (10-9-1970), indique une nette régression de la désaturation oxyhémoglobinée (pH: 7,45, CO_2 total plasmatique : 60 vol. %, $PaCO_2$: 38 mmHg, PaO_2 : 72 mmHg, SaO_2 : 94 %).

— Une gazométrie pratiquée vingt jours après le début du traitement corticoïde (22-9-1970), confirme les chiffres précédents.

— La spirographie, huit jours après le début du traitement corticoïde (10-9-1970), est normale. On note la disparition du syndrome restrictif pur. Ce résultat sera confirmé par un nouvel examen, le 30-9-1970, qui présentera des chiffres normaux (constantes supérieures aux précédentes).

— Alors que l'hémogramme ne varie pas (persistance d'une discrète polyglobulie), la VS est redevenue normale

le 28-9-1970 (VS : 3-10 mm).

Au total, après l'établissement du diagnostic grâce à l'étude histologique qui a suivi la biopsie pulmonaire chirurgicale, l'institution d'un traitement cortisonique a permis d'influencer l'état général du malade, ses manifestations tussigènes, ainsi que les conséquences fonctionnelles des lésions de la maladie de Liebow.

Le malade quitte le Service le *2 octobre 1970* avec une posologie de cortisone de 30 mg à réduire progressivement.

Le 17 novembre 1970, il est réhospitalisé pour un bref bilan.

L'examen clinique, au plan général, note une perte de poids de 2 kg, la T.A. est à 12-7. De plus, il existe un léger fébricule à 37,5°C. Par ailleurs, le malade présente une toux assez importante, sèche, non productive. Les douleurs thoraciques droites ont disparu, mais il est apparu une dyspnée légère liée à l'effort. L'auscultation pulmonaire révèle quelques râles sibillants et des râles sous-crépitants aux deux bases. L'examen physique des autres appareils ne montre aucune anomalie.

— Sur le plan radiologique, les images sont peut-être discrètement accentuées.

— Sur le plan biologique, la VS est à 37-74.

— L'ECG reste toujours normal.

— La spirographie (18-11-1970) montre une nette aggravation par rapport au tracé précédent, avec la réapparition d'un syndrome restrictif pur de moyenne importance (CV : 2950, Tiffeneau : 81 %).

— La gazométrie (18-11-1970) elle-même est de nouveau perturbée (pH : 7,40, CO_2 total plasmatique : 46 vol. %, $PaCO_2$: 33 mmHg, PaO_2 : 60 mmHg, SaO_2 : 90 %).

En conclusion, il semble exister une aggravation sur tous les plans (clinique, radiologique, biologique, fonctionnel). Ce bilan amène à continuer le traitement corticoïde à la dose de 20 mg de Solupred par jour.

Le 4 janvier 1971, le malade est à nouveau hospitalisé pour bilan évolutif. Ce malade ayant présenté entre temps quelques phénomènes d'intolérance aux corticoïdes (au dire du malade).

Sur le plan clinique, l'état général semble peu altéré, néanmoins on note toujours le léger fébricule (37,6°C), ainsi qu'une reprise du poids. Mais il y a une nette aggravation de la symptomatologie fonctionnelle avec une dyspnée importante et une toux productive surtout nocturne.

— Les téléradiographies sont identiques aux précédentes.

— La spirographie (5-1-1971) objective une aggravation sensible du syndrome restrictif pur avec une nette diminution de la capacité vitale (CV : 2 500 cc, Tiffeneau : 88 %).

— La gazométrie n'a par contre subi aucun changement (pH : 7,49, CO_2 total plasmatique : 61 vol. %, $PaCO_2$: 36 mmHg, PaO_2 : 60 mmHg, SaO_2 : 89,5 %).

— L'ECG est normal.

— La VS est plus accélérée qu'auparavant (54-79).

En conclusion, malgré la constatation de l'évolutivité de la maladie, le traitement corticoïde est poursuivi, mais à dose plus faible, soit 10 mg de Solupred un jour sur deux, ce malade supportant mal des doses plus importantes.

Il quitte le Service le *13 janvier 1971*.

Le 1er mars 1971, Monsieur C... est revu en consultation, où il est noté une amélioration de son état clinique, tant au plan des manifestations fonctionnelles et générales, qu'au plan des données de l'examen physique.

— Les téléradiographies pulmonaires sont inchangées.

Il paraît donc y avoir une stabilisation de l'évolution. La corticothérapie est poursuivie à la dose de 10 mg de Solupred par jour.

Le 7 juin 1971, le malade est revu en consultation. L'état pulmonaire est stable, bien qu'il accuse quelques légères crises dyspnéiques, les téléradiographies pulmonaires sont inchangées; la VS est à 30. Le traitement est poursuivi par le Solupred à raison de 10 mg un jour sur deux.

Le 6 septembre 1971, lors d'une nouvelle consultation, le malade présente un état respiratoire satisfaisant, mais un problème dermatologique est apparu, dans la genèse duquel on peut discuter le rôle de la corticothérapie : « il existe un très important intertrigo inguino-scrotal et des lésions psoriasiques au niveau du cuir chevelu et du thorax. Il s'agit de lésions de psoriasis probablement surinfectées par du Candida » (Professeur Bazex).

Le malade continue donc la corticothérapie à dose plus faible : Solupred, 5 mg un jour sur deux. Il reçoit, en

outre, un traitement de sa dermatose.

Le malade consulte encore le *25 octobre 1971*. Il présente un très bon état clinique.

— VS à 15 à la première heure.

— Téléradiographie pulmonaire inchangée.

Le traitement cortisonique est poursuivi de façon identique. Les lésions cutanées ont totalement disparu.

Il ressort de l'étude de l'observation de ce malade, que les symptômes cliniques ont été très pauvres et surtout strictement aspécifiques.

L'amaigrissement important et la toux ont amené à pratiquer la téléradiographie pulmonaire qui a révélé les lésions. La dyspnée est apparue plus tardivement. Ces signes cliniques ont bien cédé à la corticothérapie. La téléradiographie pulmonaire montre une disposition un peu particulière des images réticulo-nodulaires, qui, bien que diffuses, sont maximum au niveau des deux bases pulmonaires, le long des axes hilo-postéro-basaux, disposition qui est fréquente dans la maladie. Les autres examens fonctionnels, spirométrie et gazométrie, ont valeur de test permettant de suivre l'évolution.

Seul l'examen anatomo-pathologique a permis de poser le diagnostic après biopsie pulmonaire chirurgicale. Le diagnostic posé, le traitement institué, on note une amélioration rapide et nette des signes cliniques et fonctionnels; bien qu'il y ait eu une rechute au bout d'un certain temps qui semble avoir été surmontée présentement.

Les images radiologiques, par contre, n'ont pas été modifiées, et l'on doit considérer comme favorable le fait qu'elles ne s'aggravent pas. Actuellement, le malade semble bien stabilisé avec des doses de corticoïdes faibles.

Au total et très schématiquement, on peut dire que le traitement a permis :

1) de restaurer un poids normal (80 kg contre 63 kg en avril 1970) ;
2) d'atténuer la toux;
3) de stabiliser l'évolution de la maladie.

Le pronostic à longue échéance est parfaitement imprévisible, et ce d'autant plus que les images radiologiques sont d'une remarquable fixité. Ce fait joint à la notion qui apparaît dans la littérature de bonds évolutifs à la plupart des tentatives d'interruption de la corticothérapie, nous incite actuellement à adapter le schéma d'une thérapeutique cortisonique au long cours, réalisée avec des posologies aussi faibles que possible, en tenant compte des précautions habituelles (administration de potassium, d'anabolisants, régime pauvre en sel).

La reprise d'une activité professionnelle n'a pas pu être réalisée en raison de la persistance d'une importante asthénie accusée par le malade et confirmée par son entourage...

Gazométries

	AVANT BIOPSIE	APRÈS BIOPSIE SANS CORTICOÏDES		APRÈS BIOPSIE AVEC TRAITEMENT CORTICOÏDE			
	13-4-70	5-8-70	19-8-70	10-9-70	22-9-70	18-11-70	5-1-71
Ph.	7,45	7,48	7,44	7,45	7,46	7,40	7,49
CO_2 total plasmatique. .	61 (Vol. %)	57 (Vol. %)	56 (Vol. %)	60 (Vol. %)	60 (Vol. %)	46 (Vol. %)	61 (Vol. %)
$PaCO_2$.	38,5 mmHg	34 mmHg	36,5 mmHg	38 mmHg	37,5 mmHg	33 mmHg	36 mmHg
PaO_2.	81 mmHg	40 mmHg	41 mmHg	72 mmHg	68 mmHg	60 mmHg	60 mmHg
SaO_2.	95,5 %	79 %	78,5 %	94 %	93,5 %	90 %	89,5 %

	TÉMOIN THÉORIQUE	AVANT BIOPSIE		APRÈS BIOPSIE SANS TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT CORTICOÏDE			
		9-4-10	22-6-70	5-8-70	10-9-70	30-9-70	8-11-70	6-1-71
Volume courant	500 ml	600 ml	450 ml	600 ml	600 ml	700 ml	500 ml	500 ml
Volume réserve inspiratoire	2 340 ml	1 550 ml	1 650 ml	1 300 ml	1 800 ml	2 250 ml	1 550 ml	1 400 ml
Volume réserve expiratoire	940 ml	1 650 ml	1 300 ml	1 500 ml	1 300 ml	950 ml	900 ml	650 ml
Capacité vitale	3 780 ml	3 800 ml	3 400 ml	3 400 ml	3 700 ml	3 900 ml	2 950 ml	2 580 ml
Capacité résiduelle fonctionnelle		2 855 ml	2 230 ml	2 740 ml	2 640 ml	2 135 ml	2 040 ml	2 020 ml
Volume résiduel	1 620 ml	1 205 ml	930 ml	1 240 ml	1 340 ml	1 185 ml	1 140 ml	1 370 ml
Capacité totale	5 400 ml	5 005 ml	4 330 ml	4 640 ml	5 040 ml	5 085 ml	4 090 ml	3 920 ml
$\frac{VR \times 100}{CT}$	30 %	24 %	21,5 %	26,5 %	26,5 %	23,5 %	28 %	34 %
Fréquence ventilation	8-18/min.	17/ min.	20/min.	15/min.	19/min.	15/min.	23/min.	28/min.
Vent./min. au repos	8 l	10 l	9 l	9 l	11,400 l	10,5 l	11,500 l	9,500 l
VEMS	2 820 ml	2 750 ml	2 500 ml	2 700 ml	2 900 ml	2 900 ml	2 400 ml	2 250 ml
$\frac{VEMS \times 100}{CV}$	74,5 %	72,5 %	73,5 %	79 %	78 %	74,5 %	81 %	88 %
Ventilation max. indirecte	85 l/min.	82,500 l/min.	75 l/min.	81 l/min.	87 l/min.	87 l/min.	72 l/min.	67,5 l/min.
Ventilation max. directe	108 l/min.	67,500 l/min.	63 l/min.	65 l/min.	81 l/min.	81 l/min.	72 l/min.	74 l/min.
Consommation 0_2	250 ml/min.	340 ml/min.	380 ml/min.	300 ml/min.	300 ml/min.	420 ml/min.	340 ml/min.	300 ml/min.

III. REVUE DE LA LITTÉRATURE

A) Historique

La description princeps de la pneumopathie interstitielle desquamative a été faite par Liebow et coll. en septembre 1965 dans « American Journal of Medicine ». Une partie des études de l'auteur avait été présentée au Congrès annuel de l'Association américaine des médecins et bactériologistes tenu en mai 1962 à Montréal.

L'étude de Liebow et coll. a porté sur 18 cas observés durant une période de quatre ans, des années 1961 à 1965. Tous les malades ont fait l'objet d'une biopsie pulmonaire, un a été nécropsié. Dans tous les cas, on a noté une uniformité des lésions anatomo-pathologiques.

Dès janvier 1966, Gaensler et coll. publiaient dans « The New England Journal of Medicine » une autre étude qui portait sur 12 cas, dont 5 avaient été biopsiés de 1952 jusqu'en 1961 et chez qui l'on avait posé un diagnostic de « fibrose pulmonaire atypique ». Il ressort de son étude une confirmation du travail de Liebow tant dans le domaine clinique que fonctionnel. De plus, il confirme l'uniformité et la particularité de l'anatomo-pathologie des lésions observées.

Ces deux auteurs ont à eux deux étudié 30 cas de D.I.P. dans leurs publications; de plus, dans un additif de leur article initial, Liebow et coll, signalent 14 cas supplémentaires. On peut donc considérer que ces deux auteurs ont décrit et étudié la moitié des cas mondiaux recensés à ce jour.

Par la suite, d'autres publications ont suivi, mais qui

ne portaient que sur un nombre restreint de cas. Il faut souligner cependant, en 1969, les publications de Brewer et coll., de Shortland et coll. (2 cas), qui ont fait l'étude en microscopie électronique des lésions pulmonaires.

B) Contexte clinique

Hommes et femmes sont à peu près également représentés. Sur la série des 30 cas de Liebow et Gaensler, on retrouve 17 hommes et 13 femmes. Les sujets sont âgés de 16 à 65 ans, l'âge moyen se situe entre 30 et 40 ans. Néanmoins, Schneider et coll. rapportent en 1967 une observation chez un enfant de 4 ans. La même année, Kapanci et coll. chez un enfant de 7 mois et récemment un auteur mentionne une observation chez un nourrisson de 11 semaines. Aucune agression extérieure, professionnelle ou autre, n'a pu être mise en évidence, ni dans la série de Liebow, ni dans celle de Gaensler. Dans la série de Liebow, un patient était exposé aux poussières et aux vapeurs plastiques; deux autres usaient de laques capillaires. Kapanci note dans deux cas la notion d'exposition professionnelle aux fumées d'acides. De tels faits, trop rares, ne peuvent être interprétés.

Le symptôme clinique dominant et constant a toujours été la dyspnée, dyspnée parfois modérée, le plus souvent d'apparition progressive. C'est souvent le premier signe en date. La toux est aussi très fréquente, c'est le plus souvent une toux sèche. Par contre, l'expectoration est peu fréquente et souvent tardive. Les douleurs thoraciques se voient dans la moitié des cas environ. La cyanose et l'hippocratisme digital sont assez fréquents, on les note en moyenne dans un tiers des cas. Une dysphonie a été observée dans quelques cas. Des râles crépitants s'enten-

dent dans un cas sur deux. Le foie, la rate, les ganglions sont normaux. Dans un cas existaient des hémoptysies. En ce qui concerne l'état général, il existe souvent une asthénie (moitié des cas environ), et aussi un amaigrissement (1/3 des cas). La fièvre manque habituellement, exception faite au début des cas à évolution rapide; il n'existe pas d'anomalies humorales biologiques significatives. Il faut aussi noter la possibilité de pneumothorax spontanés, dont certains à répétitions ont amené à faire des symphyses pleurales.

C) Aspects radiologiques

On note dans la majorité des cas une image radiologique relativement constante, faite d'une infiltration floue, irradiant depuis les hiles vers les bases, formant des opacités en « verre dépoli » (bilatérales et symétriques) des bases pulmonaires, plus ou moins mal limitées, noyant les structures broncho-vasculaires des deux bases, prédominant dans les régions externes, les angles costo-diaphragmatiques et de profil en bas et en arrière. Les régions supérieures sont habituellement épargnées. Cependant, les opacités peuvent s'étendre à l'ensemble des poumons ou prédominer d'un côté.

Dans d'autres cas, l'image radiologique est beaucoup plus discrète et seule l'étude détaillée des clichés permet de noter une nodulation extrêmement vague et imprécise mais qui, dans certains cas, peut revêtir l'aspect d'une miliaire.

Ces opacités peuvent se déplacer à quelques mois d'intervalle, disparaissant d'un côté pour apparaître de l'autre. Elles peuvent régresser sous l'effet des corticoïdes et réapparaître à l'arrêt du traitement.

L'étude étendue sur plusieurs années de certains malades a permis de préciser certains caractères évolutifs relativement constants : la diminution d'ensemble du volume pulmonaire, caractérisée par une ascension des coupoles diaphragmatiques, vraisemblablement consécutive en grande partie à la rétraction des territoires pulmonaires des bases.

D) Examens complémentaires

1°) *L'E.C.G.* montre des signes de surcharge droite dans un tiers des cas.

2°) Certains malades de la série de Liebow ont fait l'objet *d'un cathétérisme droit.* Dans cinq cas, la pression ventriculaire droite est à la limite supérieure de la normale ; dans un cas, une faible hypertension pulmonaire existe lors d'exercices. Une augmentation discrète des pressions intracardiaques droites est notée dans deux observations de Gaensler. Dans la série de Kapanci, un malade présente une légère hypertension des cavités droites du cœur avec augmentation nette de la résistance artériolaire pulmonaire, l'autre simplement une résistance faiblement élevée.

3°) *La spirographie* montre un syndrome restrictif avec d'importants troubles de la diffusion, sans aucun élément obstructif. Ainsi, la capacité vitale est réduite sans évidente distension emphysémateuse, l'air résiduel étant variable. Ainsi, chez Liebow, on obtient une capacité vitale moyenne réduite dans 14 cas à 72 % de la valeur normale, avec des écarts de valeur de 27 à 112 %, alors que le volume résiduel est à 124 % en moyenne, avec des écarts de 71 à 200 %. Chez Gaensler,

sur 12 cas, on obtient des chiffres très voisins : capacité vitale moyenne réduite à 71 %, avec des écarts de 49 à 91 %. A ce syndrome restrictif s'associe une hyperventilation constante au repos avec équivalent d'oxygène élevé. Du point de vue sanguin, on a un abaissement des pressions partielles d'oxygène, malgré l'hyperventilation, avec hypocapnie ou normocapnie. Le temps de distribution de l'hélium est tantôt normal, tantôt allongé. De plus, la réduction de moitié de la capacité de diffusion du CO et une nette augmentation du gradient alvéolo-artériel de l'oxygène, traduisent essentiellement une atteinte de la diffusion alvéolo-capillaire. Les auteurs mettent aussi en évidence un effet shunt : la contamination veineuse, normalement inférieure à 6 %, dépassant en général 15 % chez ces malades.

E) Diagnostic

1. *Moyens du diagnostic*

Dans quelle mesure l'aspect clinique, radiologique et fonctionnel permet-il, même en l'absence de preuves histologiques, de retenir le diagnostic de pneumonie interstitielle desquamative ?

— *La clinique* est banale et traduit uniquement une insuffisance respiratoire plus ou moins marquée avec une altération de l'état général. La radiologie, dans la majorité des cas, présente des images particulières, avec notamment un aspect réticulo-nodulaire diffus, maximum le long des axes hilo-postéro-basaux. Mais cela n'est ni constant, ni suffisant pour évoquer et encore moins affirmer un tel diagnostic. L'exploration fonctionnelle se traduit par la mise en évidence d'un syndrome restrictif avec trouble

de la diffusion alvéolo-capillaire. On voit donc que rien, dans l'aspect clinique, radiologique et fonctionnel ne permet de retenir le diagnostic de pneumonie interstitielle desquamative. Celui-ci peut, bien sûr, être évoqué au même titre, par exemple, que toutes les fibroses interstitielles diffuses.

— *Le diagnostic* est uniquement le fait de l'anatomo-pathologie; le temps essentiel du diagnostic est donc la biopsie pulmonaire chirurgicale. Le véritable problème est de savoir quand doit être posé l'indication d'une telle intervention. Il est admis que la biopsie doit être pratiquée relativement tôt au cours de la maladie, mais néanmoins après que l'on ait épuisé les autres moyens d'investigations :

- réactions tuberculiniques,
- recherche de BK et cellules néoplasiques dans l'expectoration,
- bilan hépatique,
- électrophorèses et immuno-électrophorèses,
- bronchoscopie avec biopsie des éperons bronchiques,
- biopsie pré-scalénique de Daniels...

Mais si cet ensemble de moyens d'explorations ne nous amène à rien, on doit proposer la biopsie pulmonaire chirurgicale, intervention en principe parfaitement anodine.

En conclusion, le diagnostic est uniquement anatomo-pathologique, la biopsie est donc indispensable, et ce, le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, pour

pouvoir instituer un traitement à l'époque où les troubles et les lésions ne sont peut-être pas encore irréversibles.

2. *Discussion diagnostique*

Quatre affections sont particulièrement à discuter :

— Les fibroses pulmonaires interstitielles diffuses secondaires ou primitives;

— L'hémosidérose pulmonaire idiopathique;

— Les réticuloses pulmonaires, et surtout

— La protéinose alvéolaire.

a) *Les fibroses pulmonaires interstitielles diffuses secondaires ou primitives* se distinguent de la pneumonie interstitielle desquamative sur le plan histologique, notamment par le fait que les cellules intra-alvéolaires sont de divers types et non pas des pneumopathies granulaires exclusivement, par le fait qu'il existe ici un profond remaniement de l'architecture pulmonaire et par l'importance de la fibrose interstitielle. L'évolution est ici plus rapide et se fait beaucoup plus souvent vers l'insuffisance cardio-respiratoire irréversible. De plus, les corticoïdes y sont tout à fait inefficaces; par contre, le profil fonctionnel est identique, radiologiquement les opacités des fibroses sont à maximum hilaires et basales internes, plutôt que basales externes et périphériques. Il s'agit de l'image classique du poumon en « rayon de miel ».

Rich, qui a attaché son nom avec Hamman aux premiers cas de fibroses interstitielles diffuses primitives, considère comme originales les lésions de pneumonie interstitielle desquamative et a fait part de cet opinion à Liebow et à ses collaborateurs.

b) *L'hémosidérose primitive* est caractérisée par une prolifération de pneumocytes phagocytaires riches en amas d'hémosidérine; les hémorragies alvéolaires y sont fréquentes. La gravité évolutive est beaucoup plus grande. Les hémoptysies et l'anémie sévère ne s'observent jamais dans la pneumonie interstitielle desquamative. Il s'agit d'une affection essentiellement pédiatrique qui évolue par poussées, dont le diagnostic peut être fait par la mise en évidence des sidérophages dans l'expectoration ou les produits d'aspiration bronchique, par l'épreuve au fer radioactif (Fe 59) et par la biopsie pulmonaire. *Quant aux hémosidéroses pulmonaires diffuses secondaires*, elles sont différentes de la pneumonie interstitielle desquamative, qu'il s'agisse des hémosidéroses compliquant l'évolution des cardiopathies gauches, en particulier du rétrécissement mitral, ou du syndrome pneumo-rénal de Goodpasture.

c) *L'histiocytose X* (surtout dans la forme de l'histiocytose pulmonaire de l'adulte) est caractérisée par une prolifération interstitielle et non intra-alvéolaire de grandes cellules mononuclées (histiocytes anormaux). Du point de vue clinique, on peut trouver des formes superposables, bien qu'il n'y ait jamais d'hippocratisme digital dans l'histiocytose. Mais dans l'ensemble, il semble que les manifestations fonctionnelles de la pneumonie interstitielle desquamative sont plus sévères que celles de l'histiocytose. Les corticoïdes sont en outre ici rarement efficaces. En réalité, il s'agit d'une variété étiologique de fibrose interstitielle diffuse dont le diagnostic est possible grâce à la biopsie pulmonaire chirurgicale.

d) *La protéinose alvéolaire* est, du point de vue histologique, à certains égards très proche de la pneumonie interstitielle desquamative, car au microscope électronique. les pneumocytes qui y prolifèrent sont également de type granulaire. Mais il existe au cours de la protéinose, une nécrose cellulaire massive qui la distingue de la pneumonie interstitielle desquamative. Certains aspects radiologiques et un syndrome fonctionnel analogue peuvent prêter à confusion, mais il faut dire que l'infiltration nodulaire est ici faite d'éléments plus gros, plus irréguliers, plus denses que dans la pneumonie interstitielle desquamative. Les manifestations bronchopulmonaires sont plus bruyantes, faites de toux et d'expectorations, avec parfois ici des amas de cellules desquamées, ce qui n'a jamais été vu dans la pneumonie interstitielle desquamative. De plus, ici, la corticothérapie, qui est à déconseiller, ne donne aucun résultat. On sait que cette affection est réunie avec la pneumonie interstitielle desquamative et la microlithiase alvéolaire sous la dénomination de maladies de la bordure alvéolaire. La microlithiase alvéolaire ne pose pas de diagnostic différentiel avec la pneumonie interstitielle desquamative car elle est très particulière par son aspect radiologique de miliaire calcifiée.

F) Evolution et pronostic

En l'absence de traitement, l'évolution se fait progressivement en plusieurs années vers une déchéance respiratoire de plus en plus grave, caractérisée par une rétraction importante des zones pulmonaires, notamment au niveau des bases. Cette évolution est émaillée d'accidents infec-

tieux plus ou moins sévères, de pneumothorax spontanés qui ont conduit les auteurs à réaliser des pleurectomies pour obtenir une symphyse solide. Ainsi, GAENSLER décrit trois patients où de telles opérations se sont avérées nécessaires; un de ces malades a même fait un pneumothorax bilatéral.

Mais, ce qui est caractéristique de l'évolution de la maladie, c'est la remarquable efficacité de la corticothérapie prolongée à forte dose. Ainsi, les 18 patients de LIEBOW ont été suivi de cinq mois à sept ans. Tous ont été soumis, de façon irrégulière et non codifiée, à des doses variables de corticostéroïdes. Deux cas ont évolué vers la guérison complète, les signes cliniques et radiologiques y compris, dans un cas l'hippocratisme digital, ont disparu. Les épreuves fonctionnelles respiratoires se sont normalisées. Néanmoins, il n'est pas possible de mesurer de façon très précise le rôle de la corticothérapie (40 mg de Prednisone par jour) dans le déterminisme de cette évolution. Deux cas se sont fortement améliorés cliniquement et radiologiquement, et, à un moindre degré, fonctionnellement, après 18 à 20 mois d'évolution. Dans un de ces cas, l'arrêt des stéroïdes a coïncidé avec une reprise de la dyspnée qui a conduit à une corticothérapie au long cours. Dans trois autres observations évoluant depuis 2 à 4 ans, l'amélioration a été beaucoup moins spectaculaire. Trois cas se sont stabilisés après 3 à 6 ans d'évolution. Dans l'un d'eux, l'arrêt de la corticothérapie a été suivi d'une flambée évolutive difficile à juguler par des doses élevées de Prednisone.

Dans deux observations, l'aggravation se poursuit malgré les stéroïdes. Chez un patient, la mort est survenue quelques jours après la biopsie pulmonaire, l'affection évoluait très rapidement depuis au moins un an.

Gaensler a traité 6 de ces malades à de fortes doses de corticostéroïdes. Seuls les 5 derniers cas ont fait l'objet d'un traitement régulier. Trois l'ont été par la Prednisone à la dose initiale de 50 mg dans deux cas et de 30 mg pour le troisième. Les doses ont été réduites jusqu'à 15 et 7,5 mg. Dans ces cinq cas, il y a eu une amélioration des signes cliniques assez rapide. La dyspnée régresse, l'appétit est retrouvé, le poids augmenté. A la radiographie pulmonaire, les lésions n'ont pas évolué, excepté un cas où elles se sont aggravées. Du point de vue fonctionnel, il y a amélioration de la capacité vitale et du gradient de diffusion alvéolo-capillaire. L'auteur note, dans tous les cas, des complications dues aux stéroïdes (hirsutisme, syndrome cushingoïde, diabète, état dépressif...).

Kapanci note une amélioration nette des signes cliniques dans deux cas (dyspnée surtout), et dans un autre cas, signale un échec thérapeutique (les corticoïdes ayant été donné en phase finale de l'évolution). La majorité des autres auteurs signalent une stabilisation sous traitement corticoïde.

On peut donc conclure que l'évolution en l'absence de thérapeutique cortisonique se fait vers l'aggravation et la mort. Seul le traitement par les corticostéroïdes permet, dans la majorité des cas, une stabilisation de la maladie, après amélioration des signes cliniques et fonctionnels. Mais ce traitement doit être prolongé, tout arrêt pouvant être cause d'une reprise évolutive (toujours difficile à

contrôler). Les traitements trop tardivement entrepris (en phase finale de la maladie) se montrent incapables de juguler cette évolution.

Le pronostic à longue échéance est parfaitement imprévisible, et impose le schéma d'une thérapeutique cortisonique au long cours, réalisée avec la dose la plus faible possible. Du fait des complications dues à la corticothérapie, on peut penser que le pronostic de la majorité des cas doit être très réservé, à longue échéance, pour l'instant.

A noter, cependant, quelques cas décrits de guérison apparente et persistante.

Néanmoins, on manque encore de recul sur ces cas pour formuler une opinion définitive.

G) Anatomo-pathologie

1°) *Macroscopiquement*

L'aspect du poumon est assez variable et semble influencé par le degré d'évolution de la maladie. On peut, néanmoins, considérer que dans près de la moitié des cas le poumon apparaît normal aux yeux du chirurgien, mais dans la majorité de ces cas, il existe des granulations à la palpation. L'autre grand groupe morphologique est formé par la présence d'un parenchyme pulmonaire rigide, nodulaire à la palpation et qui, à la coupe, montre des nodules brun-jaunâtre et mal délimités. Il y a aussi une sclérose sous-pleurale.

Gaensler signale notamment un cas d'atélectasie du

segment postérieur, et les autres auteurs signalent des zones d'atélectasies plus limitées, mais cela n'est peut-être pas particulièrement caractéristique de la pneumonie interstitielle desquamative, pas plus que la présence de lésions emphysémateuses bulleuses sous-corticales (ces dernières peuvent tout de même être rendues responsables des pneumothorax spontanés observés chez plusieurs de ces malades).

Chez les malades ayant été autopsiés, on obtient la vision d'un poumon en rayon de miel, avec rétraction des territoires pulmonaires des bases. (Ce serait l'aspect terminal du poumon après une longue évolution.) La sclérose sous-pleurale est plus manifeste dans les lobes inférieurs où le parenchyme est transformé en un tissu grisâtre, ferme et dense, percé de nombreux kystes bronchiolaires et alvéolaires.

2°) *Histologie*

a) *Microscope.*

Sur les coupes, 10 à 98 % (Liebow) des espaces aériens distaux (bronchioles, canaux et sacs alvéolaires) sont densifiés; en général, les lésions intéressent plus de 50 % des territoires examinés. Lorsque les anomalies sont encore peu étendues, elles prédominent dans les régions péribronchiolaires.

On note :

1) *des amas de cellules intra-alvéolaires.*

De nombreuses cavités intra-alvéolaires sont occupées par des placards cellulaires denses et cohérents. Ces

cellules possèdent les caractéristiques des pneumocytes granuleux, ce sont de grandes cellules de 10 à 20 microns (quelquefois multinucléées et plasmodiales), arrondies ou souvent polygonales par tassement. Leur cytoplasme est nettement éosinophile et ne comporte aucun aspect de phagocytose, mais contient des vacuoles, dés corps lamellaires et diverses granulations. Les granulations sont de coloration brun-rouge, elles s'accumulent à l'un des pôles de la cellule, sont très fortement PAS positives et contiennent de faibles quantités de graisses, mises en évidence par le Soudan III. Les noyaux des cellules desquamées sont ronds, volumineux (5 à 9 μ), à substance nucléaire claire. Leur chromatine est condensée sous forme de petites masses sous la membrane; leur nucléole foncé est bien visible. On ne voit pas de corps d'inclusion. La formation de cellules géantes est rare, mais on en trouve cependant dans tous les prélèvements.

Un fait remarquable et constant est la fréquence des mitoses au sein de ces placards cellulaires; elles touchent jusqu'à 0,4 % des cellules, soit 4 à 20 fois plus que dans un poumon normal.

De nombreuses cellules identiques bordent les cloisons alvéolaires et saillent dans la lumière alvéolaire. En de nombreux points, ces cellules se groupent en plusieurs couches. Ceci, associé à la fréquence des mitoses, suggère un processus de prolifération avec desquamation en placard, remplissant graduellement les cavités aériennes distales jusqu'aux bronchioles; cependant, l'épithélium cubique, cilié ou mucipare de celles-ci est toujours normal. Ces placards de cellules épithéliales ne s'observent que dans les cavités aériennes et jamais dans les cloisons, les septa, ou les lymphatiques.

2) *Les parois alvéolaires* sont souvent étonnamment normales ou peu épaissies. Il n'y a jamais de nécrose et jamais d'altération de l'architecture pulmonaire qui est toujours bien reconnaissable. Dans tous les cas, on constate une sclérose des artères de 0,1 à 0,5 mm de diamètre, qui sont épaissies et rétrécies par le développement d'une couche musculaire interne longitudinale, et par une endo-fibrose concentrique modérée. Il n'y a pas de thrombose. Les veines sont d'aspect normal.

b) *Microscopie électronique.*

Elle confirme que les cellules desquamées ont toutes les caractéristiques des pneumocytes granuleux (cellules pulmonaires de type II), avec une membrane cellulaire irrégulière, possédant de nombreuses microvillosités en contact avec les septa alvéolaires et des invaginations cellulaires au contact de deux pneumocytes granulaires. Le noyau est rond ou ovale avec une membrane nucléaire régulière, contenant un ou deux nucléoles. On note la présence de structures lamellaires osmophiles, qui semblent correspondre aux granulations PAS positif de la microscopie optique.

On sait, depuis les travaux de Low et Schlipkoter (1954), que ces structures lamellaires osmophiles sont la forme d'apparition dans le cytoplasme des cellules granulaires du surfactant (bien que ceci soit encore contesté par certains auteurs).

H) Etiopathogénie

La responsabilité d'intoxications exogènes a été évoquée. Ainsi, Liebow signale un cas où le sujet était exposé aux poussières et aux vapeurs plastiques et deux

autres cas où les malades utilisaient des laques capillaires vaporisées, soit 3 cas sur 18. Chez KAPANCI, deux cas sur quatre étaient exposés aux vapeurs d'acides. GAENSLER signale 3 cas sur 12 qui présentaient des risques d'exposition à des substances nocives. CRUZ E signale le cas d'un conducteur d'engin dans les mines de cuivre. On voit donc que de tels faits ne sont pas significatifs.

Dans un cas, chez LIEBOW, divers aspects cytologiques sont suggestifs d'infection virale, mais il peut s'agir d'une banale surinfection. Par ailleurs, des cultures de fragments de biopsie pulmonaire n'ont décelé ni BK, ni éléments fungiques. GAENSLER a, lui-même, fait dans trois cas des études bactériologiques à partir de cultures de tissu qui se sont avérées négatives. En fait, aucun aspect étiologique n'a pu être individualisé.

KAPANCI et coll. ont fait une importante étude sur la pathogénie de la pneumonie interstitielle desquamative. Ces auteurs, dans une série d'expériences antérieures (1960), ont pratiqué sur des séries de lapins :

— soit des injections sous-cutanées d'adjuvant de Freund,

— soit des injections de particules de charbon dans la moelle osseuse,

— soit des injections intraveineuses du même produit.

Des embolies de graisse, de charbon et de graisse ou de charbon seul, suivant l'expérience, ont été observées au niveau des capillaires pulmonaires de tous ces animaux. De plus, la ressemblance des lésions pulmonaires constatées chez le lapin avec la pneumonie interstitielle desquamative est frappante. En effet, quelques temps

après l'embolisation des capillaires pulmonaires, les auteurs constatent que les cellules alvéolaires se tuméfient, se multiplient et se chargent en granulations PAS positives. Ensuite, ces cellules sont desquamées.

Les auteurs ont décrit également des modifications semblables chez l'homme à la suite d'embolies graisseuses itératives, et chez le nourrisson en cas d'oblitération artériolaire. Les auteurs concluent : « l'une des possibilités pathogéniques de la pneumonie interstitielle desquamative est la diminution de la perfusion alvéolaire ». De fait, il existe du point de vue histologique, des modifications artérielles manifestes. On constate une sclérose des artères de 0,1 à 0,5 mm de diamètre, qui sont épaissies et rétrécies.

D'autres faits expérimentaux tendent à mettre en cause un autre facteur: l'altération des conditions ventilatoires. Ainsi, des sujets mis à l'Engström peuvent présenter des modifications alvéolaires caractérisées par :

— la tuméfaction,

— l'hypertrophie et la PAS positivité des pneumocytes granulaires,

et dans le cas où le traitement dure plus de 9 jours, il se fait une desquamation de ces cellules PAS positives. Le même phénomène se voit chez les sujets respirant de l'oxygène pur durant un certain temps.

Deodhars et coll. (1967) provoquent chez le lapin une pneumonie interstitielle desquamative expérimentale par l'injection I.V. d'adjuvant de Freund. Il faut noter en plus ici la formation de granulomes intraseptaux et une nette augmentation des histiocytes alvéolaires. Les

auteurs obtiennent la guérison des animaux par la corticothérapie. Les auteurs ont pensé d'abord que les lésions épithéliales étaient dues à la réaction immunologique due à l'action de l'adjuvant de Freund. Mais il semble que ces lésions sont indépendantes de la réaction humorale car les pneumocytes ne contiennent pas d'anticorps spécifiques. Les gammaglobulines sont mises en évidence par immunofluorescence dans les histiocytes alvéolaires et les granulomes intraseptaux. On peut donc penser que les lésions épithéliales sont la conséquence des modifications circulatoires, ventilatoires et métaboliques locales.

On peut conclure de ces faits expérimentaux que la pneumonie interstitielle desquamative est un syndrome, qui peut être la conséquence de conditions étiologiques diverses, se manifestant par les mêmes modifications alvéolaires dont probablement le dénominateur est l'altération du rapport ventilation-perfusion qui est troublé par :

— la diminution de la perfusion alvéolaire due aux modifications artérielles périphériques,

— l'altération des conditions ventilatoires par l'atteinte des petites bronches (atélectasies).

Ces éléments pathogéniques sont confirmés par la clinique, car le signe fonctionnel invariable de l'affection est le « bloc alvéolo-capillaire ». Pratiquement, tous les malades ont des saturations d'oxygène inférieures à la normale, et de plus la capacité de diffusion est constamment réduite. Ceci associé à une hyperventilation alvéolaire (PCO_2 inférieur à la normale) compensatrice dans les territoires pulmonaires purs ou pas atteints par le processus pathologique.

IV. CONCLUSION

La relative uniformité des images radiologiques, l'importance de l'atteinte professionnelle, la remarquable efficacité du traitement corticoïde, mais surtout la monotonie des lésions histologiques dont le caractère très spécial, remarquablement monomorphe et stéréotypé, permet seul d'affirmer le diagnostic, restent des éléments constants dans tous les cas de pneumonie interstitielle desquamative étudiés à ce jour. Cela permet de considérer que la pneumonie interstitielle desquamative représente une entité anatomo-clinique originale.

Au total, la pneumonie desquamative interstitielle est un syndrome avec des caractères morphologiques et cliniques qui lui sont propres. Dans aucun des cas rapportés, un agent étiologique n'a été isolé. Ce syndrome relève probablement de causes ou de facteurs multiples. Le dénominateur commun dans les différents cas semble être l'altération du rapport ventilation-perfusion. L'oblitération vasculaire périphérique serait l'un des facteurs pathogéniques.

Les cellules alvéolaires qui prolifèrent, deviennent PAS positives et desquament par la suite, sont des pneumocytes granulaires. La PAS positivité serait l'expression d'une déficience de la fonction sécrétrice du surfactant.

Tout facteur étiologique pouvant déterminer une altération des conditions circulatoires, ventilatoires ou métaboliques locales au niveau des alvéoles, peut causer une pneumonie interstitielle desquamative.

Les caractères cliniques de la pneumonie interstitielle

desquamative se résument en un bloc alvéolo-capillaire produit par l'épaississement des parois alvéolaires et par les troubles de la distribution. Les manifestations radiologiques sont dues à la consolidation focale péribronchique du parenchyme pulmonaire par desquamation des pneumocytes granulaires.

Au plan pronostic, l'affection se caractérise par sa corticosensibilité, mais aussi, semble-t-il, dans la majorité des cas, par sa corticodépendance, le malade étant tributaire d'une thérapeutique cortisonique au long cours, les tentatives de sevrage s'étant le plus souvent soldées par des reprises évolutives sévères. On dispose à l'heure actuelle d'un recul trop court pour juger de la sévérité globale réelle de l'affection.

Vu : *Le Président du Jury*,

A. DELAUDE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 20 décembre 1971.

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,

L. LARENG.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Brewer (D.B.), Heath, Asquith (P.). — Electron microscopy of desquamative interstitial pneumonia. *J. Path.*, 1969, *92*, 2, 317-323.

2. Cruz (E.), Rodriguez (J.), Lisboa (C.), Ferreti (R.). — Desquamative alveolar disease (desquamative interstitial pneumonia) : case report. *Thorax*, 1969, *24*, 2, 186-191.

3. Doedhars (S.D.), Bhagwat (A.G.). — Desquamative interstitial pneumonia. Like syndrome in rabbits produced experimentally by freunds adjuvant. *Arch. Path.*, 1967, *84*, 1, 54-58.

4. Even (P.). — La pneumonie interstitielle desquamante (Syndrome de Liebow) ou la prolifération des pneumocytes granulaires. *Sem. Hôp. de Paris*, 1966, *42*, 10, 614-617.

5. Gaensler (E.A.), Goff (A.M.), Prowse (C.M.). — Desquamative Interstitial Pneumonia. *New Engl. J. Med.*, 1966, *274*, 3, 113-128.

6. Goncalves (A.J.R.), Roca (R.), De Lacerda (P.R.S.). — Interstitial desquamative pneumonia. *Hospital* (Rio de Janeiro), 1969, *76*, 2, 633-649.

7. Gould (V.E.), Gleason (T.H.) and Winterscherd (L.C.). — Desquamative interstitial pneumonia. *Chest.*, 1971, *59*, 3, 349-352.

8. Kapanci (Y.), Chauvet (M.). — La pneumonie desquamative interstitielle. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1967, *97*, 37, 1199-1208.

9. Liebow (A.A.), Sterr (A.), Billingsley (J.G.). — Desquamative interstitial pneumonia. *Amer. J. Med.*, 1965, *39*, 3, 369-404.

10. Maier (A.), Orion (B.). — Pneumonie interstitielle desquamative. *Poumon et Cœur*, 1968, *24*, 10, 1171-1183.

11. Persand (V.), Bateson (E.M.), Ling (J.A.), Hayes (J.A.). — Desquamative interstitial pneumonia. *Brit. J. Dis. Chest.*, 1967, *61*, 3, 159-162.

12. Schneider (R.M.), Nevi (D.B.), Brown (H.Z.). — Desquamative interstitial pneumonia un a four-year old-child. *New Engl. J. Med.*, 1967, *277*, 20, 1056-1058.

13. Shortland (J.R.), Darke (C.S.), Crane (W.A.J.). — Electron microscopy of desquamative interstitial pneumonia. *Thorax*, 1969, *24*, 2, 192-208.

14. Tushan (F.S.), Zawadki (Z.A.), Vassallo (C.L.) and Robin (E.D.). — Serum IgA deficiency in a man with desquamative interstitial pneumonia. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1971, *103*, 2, 264-268.

15. Young (Jr. R.C.), Jackson (M.A.) and Bell (M.D.). — Desquamative interstitial pneumonia, report of a case of a recently described entity. *Med. Am. D. C.*, 1966, *35*, 10, 535-540.